

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Caracterização epidemiológica da Infecção do Trato
Urinário pós transplante renal no CHULN, 2013-2018

Luís Paulo Salgueiro Gonçalves

Ano letivo 2018/19

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Caracterização epidemiológica da Infecção do Trato
Urinário pós transplante renal no CHULN, 2013-2018

Luís Paulo Salgueiro Gonçalves

Orientado por:

Dra. Carla Mimoso Santos

Ano letivo 2018/19

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção ao grau de Mestre em Medicina, realizado sob orientação científica da Dra. Carla Mimoso Santos, Assistente Convidada de Infecçiology na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, dirigida pela Profª Doutora Emília Valadas.

Declaração

Declaro que este trabalho resulta da minha investigação pessoal e independente e que o seu conteúdo é original, estando as fontes consultadas devidamente identificadas na bibliografia.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Dra. Carla Santos, por me orientar na realização deste trabalho, por todo o seu entusiasmo e empenho, pela sua amizade e por sempre me motivar e apoiar ao longo deste período.

Quero fazer aqui um agradecimento a toda a minha família, e em especial aos meus pais, Elisa e Paulo, que são a minha “pedra basilar”, por todo o amor e apoio incondicional que sempre me transmitem e transmitiram desde sempre, por tudo o que me ensinaram e ensinam, pela paciência e todos os sacrifícios que fizeram para que a conclusão deste projeto, que culmina com este trabalho, fosse possível. À minha irmã, Madalena, agradeço pelo seu apoio e exemplo de força, coragem e alegria de viver.

Agradeço, também, à Maggy por sempre acreditar em mim, por todas as palavras de conforto e de confiança nas horas de maior aperto, por todo o apoio, companheirismo, amor e luz que traz à minha vida.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos de sempre e aos que fiz nestes seis anos de curso, que sempre me motivaram a avançar e a perseguir este objetivo.

Resumo

As infecções do trato urinário são as complicações infecciosas mais frequentes em transplantados renais, e pelo estado de imunossupressão necessário pós transplante, os sintomas clássicos podem estar ausentes, o que pode complicar o diagnóstico e terapêutica. Dos agentes envolvidos, a grande maioria é Gram-negativo, muitas vezes multirresistentes. A resistência antibiótica tem aumentado, através de mecanismos como β -lactamases AmpC, β -lactamases de espectro alargado ou carbapenemases, pelo que se torna essencial perceber a epidemiologia destas infecções, de modo a melhor adequar a terapêutica antibiótica instituída. **Objetivos:** Caracterizar epidemiologicamente as Infecções do Trato Urinário nos doentes pós transplante renal no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, no período compreendido entre 04-01-2013 e 04-03-2018; caracterizar o perfil de resistência dos microrganismos isolados e comparar esses dados com o panorama institucional, nacional e europeu. Como objetivo secundário, pretendeu-se avaliar a adequação das estratégias de diagnóstico, tratamento e profilaxias atualmente instituídas. **Métodos:** Foi realizada pesquisa de forma retrospectiva de todos os casos de infecções urinárias/bacteriúrias assintomáticas tratadas em regime de ambulatório ou internamento, que decorreram nos primeiros três meses pós-transplante em doentes seguidos na Consulta de Transplante Renal do Hospital de Santa Maria, e estudada a sensibilidade/resistência para cada antibiótico. **Resultados:** Entre 2013-2018, foram reportados 164 episódios de Infecção do Trato Urinário, em 43% dos 179 transplantados. Verificou-se um aumento desta incidência ao longo do tempo, com o ano de 2017 a apresentar um pico de valor (62,7%). Das infecções reportadas, considerando o primeiro episódio por doente (77 casos), temos que 54,5% desenvolveram-se durante o primeiro mês após o transplante e que 52% dos doentes após primeira infecção recorrem, com uma média de 3,1 infecções por doente, no período de três meses pós transplante. Dos 164 isolamentos, 88,4% foram Gram-negativo, sendo que destes, cerca de 91,7% foram Enterobacteriaceae, em 56,4% dos casos produtoras de pelo menos um mecanismo de resistência. Verificou-se, também, uma tendência de aumento dos organismos resistentes nas infecções urinárias recorrentes. **Discussão e conclusões:** Verificou-se uma prevalência de infecções urinárias de 91,6%, francamente superior às taxas de infecção apresentadas na literatura. Constatou-se, de um modo geral, uma tendência de aumento dos microrganismos resistentes nas infecções urinárias, sobretudo naqueles produtores de carbapenemases, correspondendo a cerca de 22% dos mecanismos de resistência em

Enterobacteriaceae nos anos de 2017 e 2018, o que vai de encontro aos dados reportados para o CHULN e para a Europa.

De acordo com o perfil de suscetibilidades encontrado no nosso trabalho e com as recomendações atuais para a escolha da terapêutica empírica em doentes com risco de infeções por organismos multirresistentes, o melhor esquema empírico nestes doentes com risco de infeções por enterobactérias produtoras de carbapenemases é meropenem em dose dupla com fosfomicina. Subjacente a este aumento das multirresistências está a utilização prévia de antibióterapias, como demonstra o facto da maior frequência de microrganismos multirresistentes associados às infeções recorrentes, o que revela a importância de avaliar criteriosamente a necessidade de tratamento das BA por períodos tão prolongados, principalmente em centros onde as resistências atingem os valores que apresentamos.

Palavras-chave: Infecção do Trato Urinário, transplante renal, bacteriúria assintomática, multirresistência.

Abstract

Urinary tract infections are one of the most common infectious complications in renal transplant recipients, and given the need for immunosuppression after the transplant, the classic symptoms may be absent, which may make it difficult to diagnose and treat these infections. The vast majority of the agents involved are Gram-negative, often multiresistant. Antibiotic resistance is on the rise, through mechanisms like Amp-C β -lactamases, extended spectrum β -lactamases (ESBL), or carbapenemases, reason why it is essential to know the epidemiology of these infections, to better adjust antibiotic therapy. **Objectives:** To characterize the epidemiology of Urinary Tract Infection in renal transplant recipients in Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, in the time period between 04-01-2013 and 04-03-2018; to characterize the resistance profile of the isolated agents and to compare it with national and european institutional data. As a secondary objective we sought to assess the adequacy of the strategies for diagnosis, treatment and prophylaxis. **Methods:** A retrospective study of all cases of asymptomatic urinary / bacteriuria infections treated in an outpatient or inpatient setting was carried out in the first three months post-transplantation in patients followed at the Hospital de Santa Maria Renal Transplant Consultation, and the sensitivity / resistance for each antibiotic was studied. **Results:** Between 2013-2018, 164 episodes of Urinary Tract Infection were reported in 43% of the 179 transplanted patients. There was an increase in this incidence over time, with the year 2017 showing a peak value (62.7%). Of the reported infections, considering the first episode per patient (77 cases), 54.5% developed during the first month after transplantation and that 52% of patients recur after first infection, with a mean of 3.1 infections per patient, within three months after transplantation. Of the 164 isolates, 88.4% were Gram-negative, of which, about 91.7% were Enterobacteriaceae. Of the Enterobacteriaceae isolated 56.4% were producing at least one mechanism of resistance. There was also a tendency of increasing resistant organisms in recurrent urinary infections. **Discussion and conclusions:** There was a prevalence of urinary infections of 91.6%, clearly higher than the rates of infection reported in the literature. There was a general trend towards an increase in resistant microorganisms in urinary infections, especially in those producing carbapenemases, corresponding to about 22% of resistance mechanisms in Enterobacteriaceae in the years 2017 and 2018, which is in line with the data reported for CHULN and for Europe.

According to the susceptibility profile found in our study and the current recommendations for the choice of empirical therapy in patients at risk of infections by multiresistant organisms, the best empirical scheme in these patients at risk of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infections would be double dose meropenem in association with fosfomycin. Underlying this increase in multidrug resistance is the prior use of antibioterapies, as demonstrated by the fact that the frequency of multiresistant microorganisms associated with recurrent infections is increasing, which reveals the importance of carefully evaluating the need for treatment of AB for such prolonged periods, especially in centers where the resistances reach the values we present.

Key words: Urinary Tract Infections, renal transplant, asymptomatic bacteriuria, multiresistance.

Índice Geral

Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract.....	IX
Lista de abreviaturas	XIII
Índice de Figuras	XIV
Índice de Tabelas.....	XIV
Introdução.....	1
Manifestações clínicas	2
Fatores de risco e Profilaxia.....	2
Microrganismos envolvidos e suscetibilidades.....	3
Abordagem/tratamento	5
Objetivos.....	8
Material e Métodos.....	9
Resultados.....	11
Discussão e Conclusões.....	20
Referências Bibliográficas.....	25
Anexo 1.....	28

Lista de abreviaturas

BA – Bacteriúria Assintomática

BLEA – Beta Lactamases de Espectro Alargado

DRC – Doença Renal Crónica

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

IDSA – *Infectious Disease Society of America*

IM – Intramuscular

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV – Intravenosa

Pmp - pacientes por milhão

TSFR – Técnica Substitutiva da Função Renal

TSA – Teste de sensibilidade antibiótica

Índice de Figuras

Figura 1. Risco de ITUs nos primeiros 3 meses pós transplante renal no CHLN, entre 2013 e 2018.	12
Figura 2. Distribuição da incidência de transplantados com ITUs nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.....	12
Figura 3. Evolução temporal dos mecanismos de resistência identificados nos microrganismos isolados nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.	17

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características da população estudada e distribuição das ITUs.	11
Tabela 2. Frequência absoluta e relativa dos microrganismos isolados nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.....	13
Tabela 3. Perfis de sensibilidade antibiótica dos microrganismos Gram-positivo identificados nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.	14
Tabela 4. Perfis de sensibilidade antibiótica das Enterobacteriaceae identificados nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.	15
Tabela 5. Concentração Inibitória Mínima para os carbapenemes identificados nas Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases isoladas nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.....	16
Tabela 6. Perfis de sensibilidade antibiótica dos bacilos não fermentadores identificados nas ITUs ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.	16
Tabela 7. Evolução temporal dos mecanismos de resistência identificados nas Enterobacteriaceae no total de microrganismos isolados nos primeiros episódios de ITUs comparativamente com as ITUs recorrentes, ocorridas nos 1 ^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018	18

Introdução

O transplante renal constitui, a par da diálise peritoneal e da hemodiálise, uma técnica substitutiva da função renal (TSFR), estando indicado quando o doente apresenta Doença Renal Crónica (DRC) estágio 5, e tendo como vantagens uma maior sobrevivência, melhor qualidade de vida e relação custo-eficácia mais favorável, quando comparada com as outras técnicas. Isto deve-se ao facto de o rim transplantado manter as suas funções regulatórias do metabolismo de inúmeras substâncias, funções depurativas e ainda de produção hormonal.²

Em Portugal, a incidência de DRC estágio 5 sob terapêutica substitutiva, em 2015, situou-se nos 226,7pmp (pacientes por milhão), apresentando das taxas mais elevadas da Europa e com uma tendência de crescimento anual superior à média dos países da OCDE. Dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia referem que a população com DRC estágio 5 tratados por TSFR, nesse mesmo ano, era sobretudo idosa, sendo que cerca de 60-62% destes doentes tinham mais de 65 anos. Reflexo do número crescente de doentes em TSFR é a constante melhoria da ordem relativa de Portugal em relação aos outros países europeus, desde 2005, relativamente ao transplante de rim de dador cadáver, sendo, em 2009, o país europeu com maior número de transplantes de rim de dador cadáver por milhão de habitante. Em 2017, Portugal apresentou uma taxa de transplante renal de dadores cadáver e vivos de 51,4pmp, valor comparável, por exemplo, aos do Reino Unido e França, que foram, respetivamente, 52,1pmp e 58,2pmp, nesse mesmo ano, e superior à média europeia, que se ficou pelos 38,1pmp. No entanto, no que à transplantação de rim de dador vivo diz respeito, Portugal apenas conseguiu resultados modestos, apresentando em 2017 valores de 7,48pmp face a uma média europeia de 10,8pmp.^{3,22-24}

As infeções do trato urinário (ITU) são as complicações infecciosas mais frequentes em transplantados renais, variando, a sua frequência, entre 23% e 75%. Segundo dados dum estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América, em 2004, a taxa de ITU após transplante renal, ao fim de três anos, foi cerca de 60% para mulheres e 47% para homens. Estas infeções apresentam-se muito frequentemente como bacteriúria assintomática (BA) no primeiro ano e estão relacionadas com a exposição precoce a microrganismos no período pós-operatório, ocorrendo, a maioria, nos primeiros

três meses. Contudo, foi verificado em alguns trabalhos, que menos de 30% dos transplantados desenvolvem ITU nos primeiros três meses após o transplante.^{1,4,15,21}

Manifestações clínicas

As ITU podem manifestar-se sob a forma bacteriúria assintomática, cistite e pielonefrite, podendo, as duas últimas, ser complicadas ou não complicadas, caso ocorram em indivíduos com alterações funcionais ou anatómicas a nível do trato urinário ou não. A cistite pode caracterizar-se pela presença de frequência, urgência urinária, disúria ou dor supra púbica, enquanto que a pielonefrite se manifesta, geralmente, por dor/sensibilidade no ângulo costovertebral, podendo, também, ser acompanhada de febre.

No transplantado renal a infeção urinária tem a particularidade de se poder manifestar como cistite aguda, pielonefrite do rim transplantado ou pielonefrite do rim nativo.¹⁴ No entanto, dado o estado de imunossupressão requerido nestes doentes, os sintomas clássicos de ITU podem estar ausentes, o que pode complicar o diagnóstico.^{5,11}

Seria de supor que, em doentes transplantados, a presença de bacteriúria assintomática, assim como a imunossupressão requerida e a deservação do órgão sujeito a transplante, que podem mascarar os sinais e sintomas, levariam a um aumento da incidência de pielonefrites, o que não se verificou em alguns trabalhos. Nestes doentes, a frequência de bacteriúria assintomática varia de 17-51%, sendo, sobretudo, mais prevalente nos primeiros seis meses.^{1,5,7}

Infeções urinárias recorrentes estão associadas a piores resultados pós-transplante, nomeadamente no que à função do órgão diz respeito, a menor sobrevida, a internamentos mais prolongados, e, também, a maiores custos, comparados com pacientes que não desenvolvem ITU ou que desenvolvem ITU não recorrentes. Contudo, doentes com um episódio isolado de ITU não apresentam maior risco de morte do que aqueles que não chegam a desenvolver ITU.^{9,11}

Fatores de risco e Profilaxia

A frequência das ITU depende de vários fatores, entre os quais a idade, género (maior frequência no feminino), presença de comorbilidades, período de *follow-up*, e é mais comum no primeiro ano após a cirurgia. Para além destes fatores, similares aos que se observam na população geral, também existem potenciais fatores de risco relacionados

com o transplante renal, como sejam episódios de ITU pré-transplante, comprometimento do funcionamento do órgão, a presença de cateter vesical, complicações técnicas na anastomose uretral, dador cadáver, a presença de refluxo urinário, bexiga neurogénica, entre outras. A terapia imunossupressora requerida após o transplante poderá, também, contribuir para o facto da incidência destas infeções ser maior em doentes que foram transplantados do que na população geral, apesar das melhorias verificadas na técnica cirúrgica, remoção precoce de cateteres urinários e profilaxia antibiótica.^{4,6,8,15}

Como forma de prevenir o aparecimento de infeções urinárias nesta população, deve instituir-se a remoção precoce de cateteres (nas primeiras 36-48h), administração profilática de cotrimoxazol durante seis meses, vacinação e promoção da adoção de medidas gerais, como higiene genital e nutrição.¹⁶⁻¹⁸

Microrganismos envolvidos e suscetibilidades

A grande maioria destas infeções é causada por microrganismos Gram-negativo, sendo que, tanto na população geral como nos recetores de transplante renal, se verifica que *E. coli* é o agente mais frequentemente isolado. Também é frequente o isolamento de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* coagulase negativo, e *Enterococcus* spp., muitas vezes multirresistentes.^{5,8,9}

A resistência antibiótica tem aumentado, sobretudo em Enterobacteriaceae, através de mecanismos como beta-lactamases AmpC, beta-lactamases de espectro alargado (BLEA) ou carbapenemases. As primeiras conferem resistência a todas as penicilinas, cefalosporinas e cefamicina, tratando-se de enzimas codificadas por genes indutíveis. Estão, geralmente, localizados no cromossoma e são intrínsecos em Enterobacteriaceae como *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp. e *Morganella morganii*, incluídas nos microrganismos designados de SPICE.⁽¹⁾ Estes genes podem ser transferidos para outras bactérias via plasmídeos. Relativamente às BLEA, os genes que as codificam estão, geralmente, em plasmídeos que conferem resistência contra várias classes de antibióticos, sendo, os agentes que produzem BLEA resistentes a todas as cefalosporinas. São, mais

¹ SPICE: *Serratia* spp., *P. aeruginosa*, "Indole-positive" *Proteaeae* spp. (*Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* e *Providencia stuartii*), *Citrobacter freundii* e *Enterobacter* spp.

frequentemente, identificadas em *E. coli*, *K. pneumoniae*, e *P. mirabilis*. As carbapenemases são enzimas que neutralizam carbapenemes, cefalosporinas e penicilinas, podendo ser encontradas em Enterobacteriaceae principalmente em *K. pneumoniae* e *E. coli*, e nos bacilos não fermentadores *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entre outros agentes.^{12,20, 25}

Segundo os últimos dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) de 2017, a percentagem de microrganismos resistentes é maior nos países do sul da Europa, tendo a resistência às cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos em *E. coli*, aumentado no período de 2013 a 2017. No mesmo sentido evoluiu a resistência de *K. pneumoniae* às quinolonas, cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos e carbapenemes. A resistência de *E. coli* aos carbapenemes é baixa, mas em *K. pneumoniae* apresentou em alguns países taxas de resistência superiores a 10%, sendo, também alta para *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. Entre os “velhos” antibióticos a colistina torna-se, desta forma, uma das poucas opções terapêuticas em países com altas taxas de microrganismos multirresistentes.

Em 2017, em Portugal a percentagem média de resistência antibiótica de *E. coli*, ponderada para a população, foi de 56,2% para as aminopenicilinas, 27,3% para as fluoroquinolonas, 15,6% para as cefalosporinas de 3ª geração, 11,9% para os aminoglicosídeos, e 0,3% para os carbapenemes. Já para *K. pneumoniae* a resistência às fluoroquinolonas foi de 45,7% (superior à média europeia de 31,5%), de 44,9% para as cefalosporinas de 3ª geração (média europeia 31,2%), 33,5% para os aminoglicosídeos (média europeia 24,1%) e 8,6% para os carbapenemes, com um aumento comparativamente ao ano anterior de 165% (a média europeia foi 7,2% em 2017).²⁰

P. aeruginosa é resistente a um grande número de antibióticos, através de vários mecanismos, como modificação do alvo do antibiótico, mecanismos de efluxo, entre outros, sendo apenas suscetível a algumas quinolonas, aminoglicosídeos, alguns β -lactâmicos (como ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem e aztreonam) e polimixinas. No ano de 2017, a resistência deste organismo às quinolonas foi de 20,3% na Europa (23,7% em Portugal), 18,3% à piperacilina-tazobactam (24,2% em Portugal), 17,4% aos carbapenemes (18,3%), 13,2% aos aminoglicosídeos (12,1%).²⁰

Foram também reportadas taxas de *Enterococcus faecalis* resistente à gentamicina de 30% a nível europeu, com Portugal a apresentar taxas de 25,8%, enquanto para a vancomicina as taxas de resistência se mantiveram baixas. *E. faecium* teve taxas de resistência à vancomicina na ordem dos 14,7% na Europa (7,2% em Portugal) e, de um modo geral, apresentou níveis de resistência superiores que *E. faecalis* aos aminoglicosídeos.^{19,20}

Num estudo realizado por Britt *et al* (2017), em que se seguiram doentes submetidos a transplante renal no Barnes-Jewish Hospital, e se procurou perceber o impacto das infeções urinárias na sobrevivência de órgão e do doente e caracterizar os agentes envolvidos, verificou-se um maior risco das ITU recorrentes serem causadas por microrganismos Gram-negativo multirresistentes (informação também corroborada pelas Guidelines Europeias de Urologia) nomeadamente a cefalosporinas de 1ª e 3ª geração, cotrimoxazol, nitrofurantoína, fluoroquinolonas, β-lactâmicos e aminoglicosídeos, e ainda piores resultados a nível da função e sobrevivência de órgão, impondo, assim, maiores desafios na escolha da terapêutica.^{9,14}

Abordagem/tratamento

Segundo a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), estamos na presença de bacteriúria assintomática quando, em doentes sem cateteres de longa duração, na ausência de sintomas, em duas amostras consecutivas de urina, corretamente colhida, acondicionada e transportada para o laboratório, se isola a mesma estirpe bacteriana e obtém $\geq 10^5$ cfu/ml, em mulheres assintomáticas, bastando apenas uma amostra no caso de se tratar de um homem. No entanto, se a amostra de urina for colhida por cateter basta $\geq 10^2$ cfu/ml para se chegar a esse diagnóstico, tanto para homens como para mulheres.⁵

O tratamento de bacteriúria assintomática não diminui a frequência de infeções urinárias sintomáticas, nem previne novos episódios de bacteriúria. Também não foi demonstrada uma associação entre a presença de bacteriúria e a sobrevivência do órgão transplantado, apesar de existir uma relação entre piores resultados pós-transplante e a presença de infeção urinária sintomática. Este está apenas indicado em mulheres grávidas e pacientes com indicação para resseção transuretral da próstata, ou outros procedimentos urológicos que possam levar a disrupção da mucosa^{1,5,7,8}

As guidelines da IDSA de 2019 não recomendam o rastreio e tratamento da BA em transplantados renais depois do primeiro mês pós cirurgia, e referem que não existe

evidência suficiente que o suporte ou desaconselhe esse mesmo rastreio e tratamento durante o primeiro mês. As orientações da sociedade europeia de urologia acrescentam que a BA não requer tratamento para além do requerido como profilaxia pós-cirúrgica. No entanto, no nosso centro hospitalar, nos primeiros 3 meses pós transplante, realiza-se em todas as consultas rastreio de BA e efetua-se tratamento.^{14, 28}

Dado 75-95% das ITU não complicadas serem causadas por *E. coli*, os padrões de sensibilidade desta estirpe, e de outros Gram-negativo, em cada local, devem ser tidos em conta na escolha do antibiótico. Apesar dos microrganismos causadores serem frequentemente multirresistentes, não parece haver uma relação entre a resistência aos vários antibióticos e uma menor sobrevivência do órgão. Contudo, a frequência de infeções por agentes multirresistentes tem vindo a crescer, limitando as opções terapêuticas e criando novos desafios na gestão do uso de antibióticos, devido à pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos de largo espectro.^{9,10,12}

Assim, a abordagem de ITU não complicadas passa pela confirmação do diagnóstico e terapêutica antibiótica empírica de mais curto espectro, que deve ter em conta os padrões locais de resistência antibiótica, a presença de comorbilidades, se o doente fez terapêutica antibiótica recentemente, se teve outras ITU, quais os agentes e respetivas sensibilidades.¹²

Desta forma, as recomendações da IDSA para o tratamento empírico de uma cistite não complicada sugerem como fármacos de primeira linha: nitrofurantoína, num regime de 5 dias, numa dose de 100mg duas vezes por dia, fosfomicina em toma única de 3g ou cotrimoxazol (160/800mg) duas vezes ao dia por três dias. Estas recomendações aconselham, também, que o cotrimoxazol seja apenas usado quando a taxa de resistência local não seja superior a 20% e em agentes que se sabem serem suscetíveis. Segundo a Norma de Orientação Clínica da DGS (nº 015/2011) para a terapêutica das ITU, como alternativa, pode-se recorrer à associação amoxicilina com ácido clavulânico em casos em que os primeiros estão contraindicados ou não disponíveis, apesar das guidelines da IDSA e guidelines europeias dizerem que são menos efetivos.^{5,12-14}

As fluoroquinolonas, apesar de alternativas eficazes, pelo facto de estarem associadas a um maior impacto sobre a flora comensal, e dessa forma, no surgimento de resistências, que em Portugal rondam os 30% para os agentes mais frequentes, não estão recomendadas como terapêutica empírica.^{5,12,13}

Já para a abordagem de todos os casos em que há suspeita de pielonefrite, as recomendações da IDSA sugerem realizar urocultura com teste de sensibilidade antibiótica antes de iniciar terapêutica empírica, e adequar a terapêutica aos resultados obtidos no teste de sensibilidade. Esta pode ser iniciada, em casos ligeiros a moderados, com ceftriaxone (1g IV ou IM) seguida de cefuroxima-axetil (500mg de 12/12h), durante um período de sete a 14 dias. Em locais em que a resistência às quinolonas não ultrapassa os 10%, e em doentes que não necessitam de internamento, poderá, também, ser feita em regime de ambulatório com ciprofloxacina oral em toma única diária (1000mg) ou duas vezes ao dia (500mg) durante sete dias, sendo que neste caso, pode ser adequado uma dose inicial de ciprofloxacina endovenosa. Em alternativa poderá ser usada levofloxacina (750mg por dia, durante 5 dias), alternativa também sugerida pela DGS para casos de pielonefrite ligeira a moderada e em doentes que não toleram β -lactâmicos. O tratamento de casos graves deverá ser feito com ceftriaxone (IV ou IM) ou, se contraindicada, com gentamicina seguida de terapêutica dirigida por TSA.^{5,12,13}

A informação relativa à terapêutica e profilaxia antibiótica da ITU no transplantado renal é escassa, nomeadamente, qual a duração e que fármacos utilizar. As infeções urinárias no pós-operatório de transplante renal devem ser consideradas ITU complicadas, já que o estado de imunossupressão subjacente pode aumentar o risco de infeção e/ou de falência da terapêutica. A escolha do antibiótico a instituir deve, assim, ter esse facto em conta, e ainda, ser dada preferência a antibióticos bactericidas.^{14,15}

Assim, a terapêutica empírica pode ser iniciada com amoxicilina com ácido clavulânico, cefalosporina de 3ª geração ou um aminoglicosídeo, num regime de cinco a sete dias, nos casos de infeção urinária sintomática ligeira. Nos casos sintomáticos moderados, pode ser iniciada com os mesmos fármacos, e deve ser adequada assim que se souber o resultado do TSA, com antibióticos de espectro mais estreito possível, durante um período de 14 dias. Em doentes com infeção grave deve-se considerar a hipótese de esta ser causada por microrganismos resistentes, sobretudo se o doente tiver antecedentes de infeção prévia por um desses microrganismos, o que deve motivar uma pesquisa mais alargada da sensibilidade antibiótica. Nestes casos, pode-se iniciar a terapêutica empírica com piperacilina/tazobactam, cefepime, um carbapeneme e/ou vancomicina, enquanto os resultados das sensibilidades não são conhecidos, devendo posteriormente ser ajustada, e realizada durante 14 a 21 dias. Não estão recomendadas aminopenicilinas, fosfomicina

ou cotrimoxazol como terapêutica empírica, este último apenas poderá ser usado se se tratar de um microrganismo que se saiba sensível.^{14,15}

Nos transplantados renais, a maioria dos tratamentos são dirigidos após o conhecimento do TSA do microrganismo isolado na urocultura. As atuais orientações internacionais de tratamento de Enterobacteriaceae multirresistentes privilegiam a utilização de fosfomicina, nitrofurantoína, e associações pivmecilinan com amoxiclavulanato para as Enterobacteriaceae BLEA tratadas em ambulatório, evitando a utilização de fármacos mais indutores de resistências.²⁷

Dado que infeções do trato urinário estão associadas a piores resultados nestes doentes, a sua prevenção assume um papel importante, nomeadamente através da correção de anomalias estruturais das vias urinárias, vigilância de infeção precoce, profilaxia antibiótica com cotrimoxazol, por um período mínimo de seis meses. Esta última medida, mostrou ser eficaz na redução do risco de sépsis e de bacteriúria, apesar do objetivo primário do seu uso ser a prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Esta medida parece estar, no entanto, implicada no aparecimento de estirpes resistentes a esse fármaco. Deve, também, ser considerada a remoção ou substituição de cateteres ou stents urológicos nestes doentes, obtido bom controlo glicémico, e ponderada diminuição do regime de imunossupressão, já que estão descritas interações medicamentosas entre alguns dos fármacos imunossupressores e alguns antibióticos.^{14,15,18}

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo caracterizar epidemiologicamente as infeções do trato urinário nos doentes pós transplante renal da consulta de transplante renal do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, no período compreendido entre 04/01/2013 e 04/03/2018, e ainda, caracterizar o perfil de resistência dos microrganismos envolvidos, e compará-los com o panorama institucional e nacional/europeu. Pretendeu-se, ainda, fazer uma caracterização epidemiológica quanto à frequência de infeção, distribuição em função do tempo pós transplante, tipos de infeção (única e recorrente), correlacionando-as com as taxas de resistência dos microrganismos.

Como objetivo secundário, pretendeu-se avaliar a adequação das estratégias de diagnóstico, tratamento e profilaxias atualmente instituídas, em função da literatura atual e no contexto da emergência de multirresistências.

Material e Métodos

Foi realizada pesquisa de forma retrospectiva, no período compreendido entre 04/01/2013 e 04/03/2018, dos casos de Infecção Urinária/Bacteriúria Assintomática em todos os doentes transplantados seguidos na consulta de transplante renal do Hospital de Santa Maria.

Seguidamente, foi construída uma base de dados, que incluiu os seguintes dados: identificação do doente, género, data do transplante, data do evento (ITU/BA), microrganismos envolvidos, antibiograma dos microrganismos isolados, com respetivas sensibilidades para cada antibiótico. Foram apenas consideradas as ITU/BA que ocorreram nos primeiros três meses após o transplante, período para o qual atualmente é realizado tratamento das infeções urinárias, incluindo bacteriúrias assintomáticas, na nossa instituição à data da realização do estudo. Os dados relativos ao doente, caracterização das infeções em função do tempo pós transplante, quanto a tratar-se de episódios únicos ou recorrentes em função de cada doente, e caracterização dos microrganismos isolados e respetivas sensibilidades antibióticas foram obtidos através de registos do Programa de Vigilância Epidemiológica GCL-PPCIRA, através da aplicação informática CLINIdATA ® e registos de enfermagem. A análise estatística foi feita usando o programa *Microsoft Excell* 2016 ® (*Microsoft Corporation*).

Para a revisão temática deste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica de artigos indexados ao *PubMed* e no *UptoDate*, utilizando palavras-chave como: “Infecção do Trato Urinário, sensibilidade, transplante renal, terapêutica empírica.”, “*Guidelines*”, “*ECDC*”.

Resultados

Estudaram-se 196 doentes transplantados seguidos na consulta de Nefrologia do CHULN, no período compreendido entre 04-01-2013 a 04-03-2018, tendo 17 sido excluídos por falta de dados sobre a caracterização dos microrganismos envolvidos, ficando um total de 179 doentes. Destes, 107 foram do sexo masculino e 72 do sexo feminino (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população estudada e distribuição das ITUs.

Características	População (n=179)
Sexo	
Masculino	107 (59,8%)
Feminino	72 (40,2%)
Nº de doentes com infecção	77
Única	37 (48,1%)
Recorrentes (n=40)	40 (51,9%)
Nº de 1 ^{as} ITUs	77
1ºMês	42 (54,5%)
2ºMês	28 (36,4%)
3ºMês	7 (9,1%)
Nº de infecções	164
Em doentes com infecções recorrentes	127 (77,4%)
Média de episódios de infecção/doente	3,1
Número de ITU por género	
Masculino	74 (45,1%)
Feminino	90 (54,9%)

O número total de casos de ITU/Bacteriúria Assintomática (BA) reportados nos primeiros três meses foi de 164, perfazendo uma prevalência de 91,6%. A percentagem de infecções únicas e recorrentes foi, respetivamente, 48,1% (n=37/77) e 51,9% (n=40/77), sendo que se definiu como infecção recorrente a ocorrência de pelo menos dois episódios de ITU, com isolamento do mesmo microrganismo ou de outro, na urina de um dado doente, no período dos primeiros três meses pós transplante. Das 164 ITU reportadas, 90 ocorreram em mulheres, e 74 em homens (54,9% e 45,1% respetivamente). Das infecções reportadas, considerando o primeiro episódio por doente (77 casos), temos que 54,5% desenvolveram-se durante o primeiro mês após o transplante, 36,4% durante o segundo mês, e 9,1% durante o terceiro (Tabela 1).

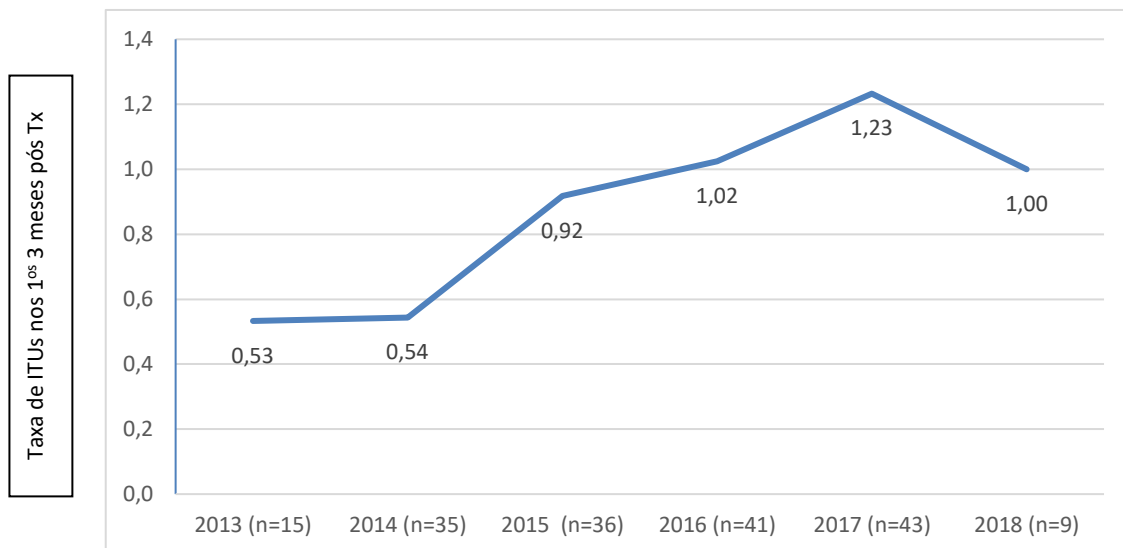


Figura 1. Risco de ITUs nos primeiros 3 meses pós transplante renal no CHLN, entre 2013 e 2018. De notar que apenas foram contabilizados os transplantados até 04/03/2018 (n= nº de transplantados em cada ano).

Verificou-se um risco crescente de ITUs nos primeiros três meses pós transplante ao longo dos anos, superior a 0,92 desde 2015, com um pico de 1,23 em 2017 e superior ou igual a 1,00 desde 2016, considerando que apenas foram avaliados dois meses em 2018. (Figura 1)

Avaliando a incidência de transplantados com ITU nos primeiros três meses pós transplante ao longo dos anos, vemos que ocorreu um franco aumento em 2017 (62,7%), comparativamente com os anos anteriores. No ano 2018, salientamos que a percentagem de 44,4% corresponde apenas a nove doentes. (Figura 2)

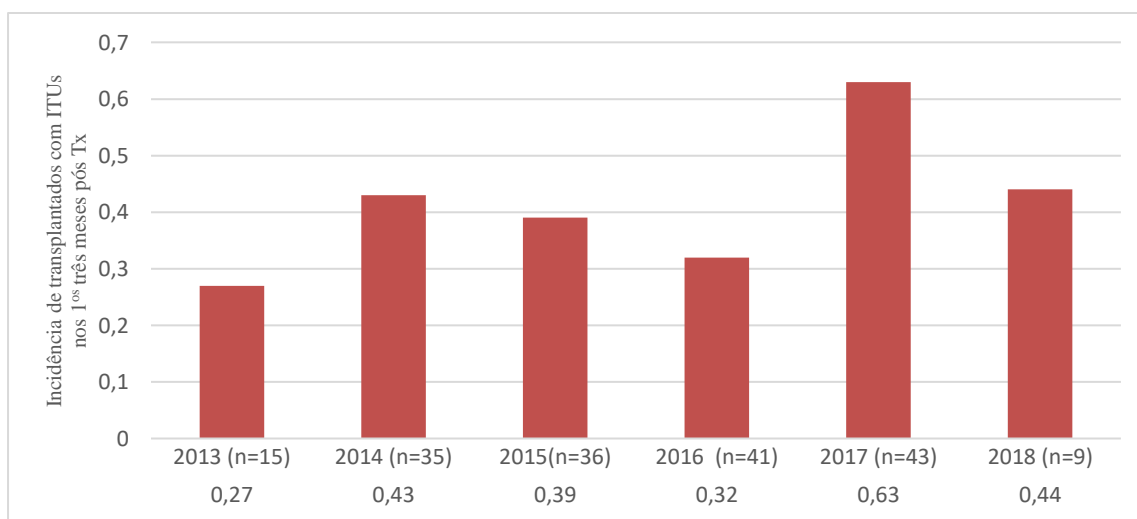


Figura 2. Distribuição da incidência de transplantados com ITUs nos 1ºs três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018

Tabela 2. Frequência absoluta e relativa dos microrganismos isolados nas ITUs ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.

Gram-negativo (n=145)		Gram-positivo (n=16)	
Enterobacteriaceae (n=133)		<i>Enterococcus</i> spp. (n=16)	
Não AmpC, não BLEA	58 (43,6%)	<i>E. faecalis</i>	12 (75,0%)
AmpC	13 (9,8%)	<i>E. faecium</i>	4 (25,0%)
BLEA	41 (30,8%)	Fungos	
Carbapenemases	21 (15,8%)	<i>Candida</i> spp (n=3)	
Não fermentadores (n=12)		<i>C. albicans</i> (n=2)	2 (66,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (75,0%)	<i>C. tropicalis</i> (n=1)	1 (33,3%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (16,7%)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (8,3%)		

Os agentes etiológicos mais frequentemente isolados (Tabela 2) foram os Gram-negativo, contabilizando um total de 145 dos 164 (88,4%), sendo a grande maioria Enterobacteriaceae (n=133). Destes, 30,8% (n=41) eram produtores de β -lactamases de espectro alargado (BLEA), 9,8% (n=13) produtores de β -lactamases do tipo AmpC, 15,8% (n=21) produtores de carbapenemases, sendo que apenas 43,6% não produzia β -lactamases AmpC nem BLEA (n=58). Isolaram-se, ainda, 12 bacilos Gram-negativo não fermentadores, entre os quais *P. aeruginosa* (n=9), *Acinetobacter baumannii* (n=2) e *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1).

Relativamente aos agentes Gram-positivo, representaram 16 dos 164 isolados, apenas *Enterococcus* spp.: *E. faecalis* (n=12) e *E. faecium* (n=4).

Foram, também, contabilizadas duas espécies de *Candida* spp., perfazendo um total de três ITU com isolamento dessas espécies. (Tabela 2)

Posteriormente, foram considerados os perfis de sensibilidade antibiótica dados pelo TSA, que se encontram apresentados nas Tabelas 3 a 6.

Tabela 3. Perfis de sensibilidade antibiótica dos microrganismos Gram-positivo identificados nas ITUs ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.

Microrganismos	Ampicilina	Vancomicina	Nitrofurantoína	Tetraciclina	Ciprofloxacina	S/Sin Gentamicina	S/Sin Estreptomicina
<i>Enterococcus</i> spp. (n=16)							
<i>E. faecalis</i> (n=12)	12 (100%)	10 (83,3%)	12 (100%)	1 (8,3%)	5(45,5%) (n=11)	6 (50%)	4 (44,4%) (n=9)
<i>E. faecium</i> (n=4)	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	2 (66,7%) (n=3)	0 (0%) (n=3)	4 (100%)	0 (0%)

S/Sin – Sensível e sinérgico

Relativamente aos agentes Gram-positivo, há a destacar que das espécies de *Enterococcus* spp. isoladas 100% era sensível à nitrofurantoína, e apresentavam taxas de resistência às quinolonas de 100% para *E. faecium* e 54,5% para *E. faecalis*. A sensibilidade à vancomicina foi de 100% em *E. faecium* e a sensibilidade à ampicilina de 100% em *E. faecalis*. (Tabela 3)

Considerando os microrganismos Gram-negativo, verificou-se que para a nitrofurantoína, um dos fármacos mais frequentemente utilizados, as taxas de sensibilidade variaram entre 42,9% e 80,4% e nas quinolonas, essa taxa, variou entre 28,6% e 92,3%. Relativamente à fosfomicina verificaram-se taxas de sensibilidade entre os 91,4% e 95,2%, com exceção dos microrganismos produtores de AmpC, sendo que destes apenas 53,8% se mostraram sensíveis a esse antibiótico. Já para o cotrimoxazol a taxa de sensibilidade situou-se nos 0% tanto para as produtoras de BLEA como para as produtoras de carbapenemases, 15,5% para as enterobacteriáceas não produtoras de BLEA nem de β -lactamases do tipo AmpC, mas sensibilidade 83,3% para as produtoras de β -lactamases AmpC. Constatou-se, também, que 100% das enterobacteriáceas eram sensíveis à amicacina, com exceção das produtoras de carbapenemases, cuja sensibilidade se situou nos 76,2%. (Tabela 4)

Tabela 4. Perfis de sensibilidade antibiótica das Enterobacteriaceae identificados nas ITUs ocorridas nos 103 meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.

Microrganismos	Fosfomicina	Nitrofurantoína	Quinolonas	Ertapenem	Colistina	Tetraciclina	Tigeciclina	Cloranfenicol	
Enterobacteriaceae (n=133)									
Não AmpC, não BLEA (n=58)	53 (91,4%)	45 (80,4%) (n=56)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	
AmpC (n=13)	7 (53,8%)	7 (63,6%) (n=11)	12 (92,3%)	NT	NT	NT	2 (100%) (n=2)	NT	
BLEA (n=41)	39 (95,1%)	30 (75%) (n=40)	15 (36,6%)	38 (97,4%) (n=39)	NT	1 (100%) (n=1)	1 (50%) (n=2)	NT	
Carbapenemases (n=21)	20 (95,2%)	9 (42,9%)	6 (28,6%)	NT	13 (86,7%) (n=15)	4 (44,4%) (n=9)	8 (72,7%) (n=11)	3 (33,3%) (n=9)	
Microrganismos	Gentamicina	Amicacina	CTX	Ampicilina	Amoxiclav	Pip-tazo	Cefuroxime	Cefotaxima	Ceftazidima
Enterobacteriaceae (n=133)									
Não AmpC, não BLEA (n=58)	55 (94,8%)	54 (100%) (n=54)	9 (15,5%)	15 (25,9%)	10 (17,2%)	52 (89,2%)	56 (96,6%)	58 (100%)	58 (100%)
AmpC (n=13)	12 (92,3%)	13 (100%)	10 (83,3%) (n=12)	NT	NT	13 (100%)	6 (54,5%) (n=11)	11 (84,6%)	12 (92,3%)
BLEA (n=41)	17 (41,5%)	39 (100%) (n=39)	0 (0%)	NT	NT	35 (85,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Carbapenemases (n=21)	2 (10%) (n=20)	16 (76,2%)	0 (0%)	NT	NT	2 (9,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 5. Concentração Inibitória Mínima para os carbapenemes identificados nas Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases isoladas nas ITUs ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018

CIM	n
≤8	9
>8 e ≤24	11
≥32	1

Tabela 6. Perfis de sensibilidade antibiótica dos bacilos não fermentadores identificados nas ITUs ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.

Microrganismos	Pip-Tazo	Ceftazidima	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Gentamicina	Amicacina	CTX
Não fermentadores (n=12)								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=9)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)	8 (88,9%)	9 (100%)	NT
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=2)	2 (100%)	2 (100%)	NT	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	NT	0 (0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=1)	NT	1 (100%)	NT	0 (0%)	NT	NT	NT	0 (0%)

CTX – Co-trimoxazol; Pip-Tazo – Piperacilina-Tazobactam; NT – Não testado

Quanto aos CIM para os carbapenemes nas Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases, em nove casos foi $\leq 8\mu\text{g/ml}$, em onze entre 8 e $24\mu\text{g/ml}$, e em um $\geq 32\mu\text{g/ml}$. (Tabela 5) Salienta-se que a terapêutica com carbapenemes encontra-se comprometida para CIM superiores a $8\mu\text{g/mL}$ o que ocorreu em 57,1% dos casos.

De entre os microrganismos não fermentadores isolados (n=12), constatou-se que a taxa de sensibilidade do microrganismo mais representado (*P. aeruginosa*, n=9) para os antibióticos testados, variou entre 77,8% para o imipenem e ciprofloxacina, e 100% para amicacina. Destas foram 11,1% MDR, 11,1% XDR² e as restantes multissensíveis. (Tabela 6)

Constatou-se, de um modo geral, uma tendência de aumento dos microrganismos resistentes nas infecções urinárias, sobretudo naqueles produtores de carbapenemases, correspondendo a cerca de 22% dos mecanismos de resistência em Enterobacteriaceae nos anos de 2017 e 2018. (Figura 3)

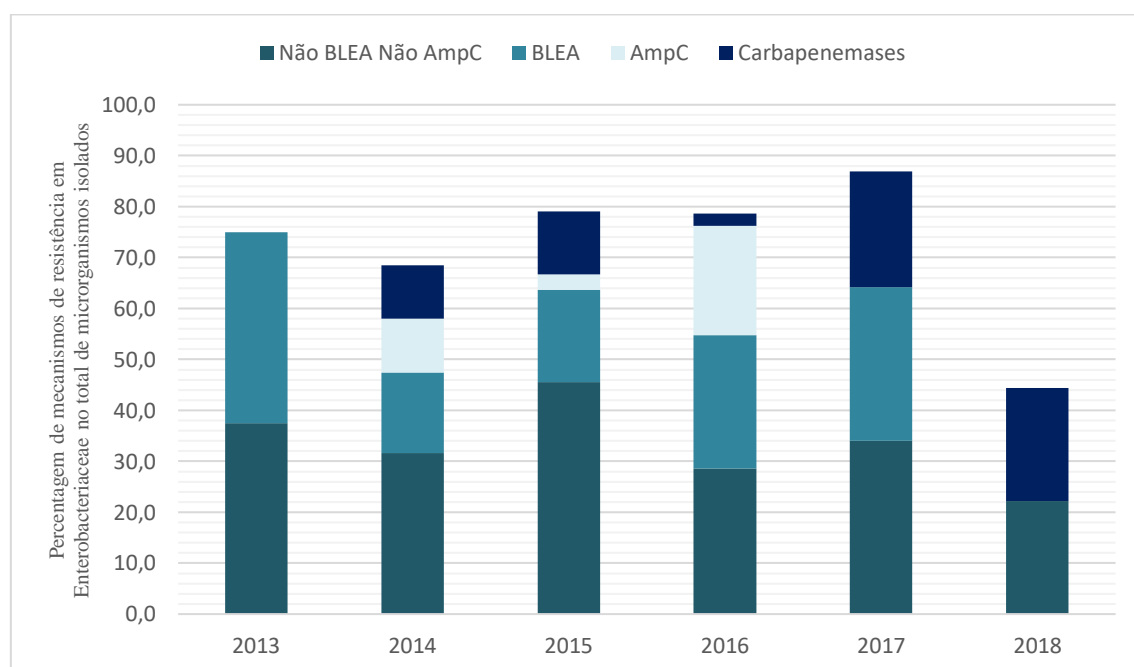


Figura 3. Evolução temporal dos mecanismos de resistência identificados nos microrganismos isolados nas ITUs ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018.

No entanto, há que destacar que comparando a frequência dos mecanismos de resistência identificados nos microrganismos isolados no primeiro episódio de infecção e nas recorrências verifica-se um claro aumento da frequência de infecções resistentes nas

² MDR: não suscetível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antibióticos; XDR: não suscetível a ≥ 1 agente em todas as categorias de antibióticos ≤ 2 ²⁶

infecções recorrentes. Até 2017 as infecções por microrganismos produtores de carbapenemases ocorriam maioritariamente nas infecções recorrentes, contrariamente ao ano de 2018, em que a taxa de carbapenemases no 1º episódio igualou a das infecções recorrentes, situação que reflete bem a crescente problemática destas infecções. (Tabela 7)

Tabela 7. Evolução temporal dos mecanismos de resistência identificados nas Enterobacteriaceae no total de microrganismos isolados nos primeiros episódios de ITUs comparativamente com as ITUs recorrentes, ocorridas nos 1^{os} três meses pós transplante no CHLN no período de 01/2013 e 02/2018

Mecanismos de Resistência	1º Episódio	Recorrências	Ano
Não BLEA, não AmpC	12,5%	25%	2013
BLEA	12,5%	25%	
AmpC	-	-	
Carbapenemases	-	-	
Não BLEA, não AmpC	31,6%	-	2014
BLEA	10,5%	5,3%	
AmpC	5,3%	5,3%	
Carbapenemases	-	10,5%	
Não BLEA, não AmpC	27,3%	18,2%	2015
BLEA	6,1%	12,1%	
AmpC	3,0%	-	
Carbapenemases	3,0%	9,1%	
Não BLEA, não AmpC	11,9%	16,7%	2016
BLEA	9,5%	16,7%	
AmpC	11,9%	9,5%	
Carbapenemases	-	2,4%	
Não BLEA, não AmpC	13,2%	20,8%	2017
BLEA	18,9%	11,3%	
AmpC	-	-	
Carbapenemases	1,9%	20,8%	
Não BLEA, não AmpC	22,2%	-	2018
BLEA	-	-	
AmpC	-	-	
Carbapenemases	11,1%	11,1%	

Discussão e Conclusões

Com este trabalho caracterizou-se a população de doentes pós transplante renal no CHULN no período entre Janeiro de 2013 e Fevereiro de 2018. Verificou-se um número superior de transplantados do sexo masculino, mas uma maior prevalência de ITU nos doentes do sexo feminino (45,1% e 54,9% respetivamente), o que vai ao encontro dos dados da literatura.²¹

Nos 179 doentes transplantados, ocorreram 164 episódios de ITUs, traduzindo-se numa taxa de prevalência de 91,6%, francamente superior às taxas de infeção apresentadas na literatura. No entanto, estes episódios ocorreram em 77 dos 179 transplantados (43,0%). Ao longo do tempo, verificou-se um aumento desta incidência, com o ano de 2017 a apresentar um pico de valor (62,7%), o dobro do ano anterior.

Considerando a avaliação de doentes com infeções únicas (37 episódios) e doentes com infeções recorrentes (127 infeções em 40 doentes), constata-se que aproximadamente 52% dos doentes após primeira infeção recorrem, com uma média de 3,1 infeções por doente, no período de três meses pós transplante avaliado. Considerando agora o mês de ocorrência das infeções, o que se constata é que o primeiro episódio de infeção (37 episódios de únicas mais 40 primeiros episódios nos doentes que posteriormente recorreram) ocorre no primeiro mês em apenas em 54,5% dos casos.

Os agentes Gram-negativo foram, como seria de esperar, os agentes etiológicos mais frequentemente isolados (88,4% dos isolamentos), sobretudo Enterobacteriaceae, sendo que destas, 56,4% eram produtoras de pelo menos um dos mecanismos de resistência estudados (AmpC, BLEA, carbapenemases), o que demonstra a importância crescente destes microrganismos resistentes no panorama das infeções nosocomiais. Verificámos, também, um aumento da taxa de infeção por microrganismos multirresistentes nas recorrências, em particular dos agentes produtores de carbapenemases, cuja frequência, tanto em 2015 como em 2017 aumentou consideravelmente, o que vai de encontro aos dados apresentados no relatório do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) de 2017, para Portugal, e aos dados da Vigilância Epidemiológica dos Microrganismos Alerta efetuado pelo GCL-PPCIRA do CHULN, nos quais se verificam crescentes taxas de infeção por Enterobacteriaceae multirresistentes, nomeadamente produtoras de carbapenemases. (Anexo 1)

Analisando as suscetibilidades de possível resposta à terapêutica empírica temos que a fosfomicina, um dos antibióticos mais prescritos para o tratamento empírico de cistites, apresentou taxas de sensibilidade na ordem dos 91,4% e 95,2%, exceto para os agentes produtores de AmpC, apresentando, nesses casos taxas de 53,8%, sendo, contudo, de relevar, o reduzido número de organismos produtores desse tipo de beta-lactamases. Desta forma, continua a ser uma boa escolha para terapêutica empírica destas infeções. Outro dos fármacos mais comumente utilizados, a nitrofurantoína, teve valores de sensibilidade relativamente baixos, entre 42,9% e 80,4%, e as quinolonas testadas apresentaram taxas de 28,6% para BLEA. Desta forma, e como as quinolonas não estão recomendadas como terapêutica empírica em locais cujas taxas de resistência seja superior a 10%, não deverão constituir uma alternativa.¹³

Ressalva-se, no entanto, que a fosfomicina não está recomendada em doentes com *clearance* de depuração de creatinina <10ml/min e a nitrofurantoína não deve ser utilizada em doentes com taxa de filtração glomerular <45ml/min/1,73m², situações que terão de ser avaliadas nestes doentes.^{13,27}

Dado que, quando as taxas de resistência local ao cotrimoxazol são superiores a 20% este não deve ser usado, e neste trabalho se verificou que a sensibilidade dos microrganismos responsáveis por estas infeções se situou nos 0%, para as enterobacteriáceas produtoras de BLEA e para as produtoras de carbapenemases, o que provavelmente está relacionado com o seu uso em profilaxia no período pós operatório, deverá ser ponderado o esquema de utilização.

Relativamente às cefalosporinas testadas apenas se mostraram eficazes no tratamento de 43,6% das enterobacteriáceas isoladas, (microrganismos não BLEA não AmpC). Estes dados, poderão fazer questionar o seu uso como terapêutica empírica de pielonefrites em que haja suspeita de infeção por agentes multirresistentes. Nestes casos a piperacilina/tazobactam mostrou uma taxa de suscetibilidade em BLEA de 85,4%, constituindo uma alternativa aceitável em doentes que não se encontrem em choque séptico, nos quais se terá de recorrer aos carbapenemes.²⁷

Nos casos de enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases, a suscetibilidade a colistina, amicacina, fosfomicina e tigeciclina foi, respetivamente, 86,7%, 76,2%, 95,2% e 72,7%, sendo que os CIM para os carbapenemes ≤8 ug/ml ocorreram em 42,9% dos casos e ≤24 ug/ml em 95,2% dos casos, pelo que, à data deste trabalho, o melhor

esquema empírico em doentes com risco de infeções por enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases seria meropenem em dose dupla com fosfomicina, de acordo com as recomendações atuais para a escolha da terapêutica empírica em doentes com risco de infeções por organismos multirresistentes.²⁷ Salienta-se, no entanto, que é necessária uma monitorização constante das resistências para a escolha da terapêutica empírica mais adequada.

Nos Gram-negativo não fermentadores isolados, verificaram-se perfis de resistência em *Pseudomonas* spp. sobreponíveis aos de 2017, referidos no relatório da vigilância de resistência antimicrobiana da ECDC, para fluoroquinolonas (23,7% vs 22,2% no CHLN), aminoglicosídeos (12,1% vs 11% no CHLN), e foram inferiores para a associação piperacilina/tazobactam (24,2% vs 11,1% do CHLN) e ligeiramente superiores para os carbapenemes (18,3% vs 22% CHLN).

Já relativamente aos agentes Gram-positivo isolados constatou-se uma elevada taxa de resistência de *E. faecalis* à gentamicina (50%), contrastando com as taxas reportadas para Portugal no ano de 2017 (25,8%), enquanto que para a vancomicina a taxa de resistência foi cerca de 17%, fator que poderá ser explicado pela exposição prévia em diálise a estes dois fármacos cuja utilização nestes doentes é privilegiada, mesmo em ambulatório, pela sua possibilidade de administração pós diálise. *E. faecium*, no nosso estudo, apresentou taxas de resistência à vancomicina de 0%, sendo significativamente melhor que os 7,2% referidos em 2017. Contudo, dado o reduzido tamanho da amostra (quatro isolamentos), estes resultados poderão não ser valorizáveis.

Subjacente a este aumento das multirresistências está a utilização prévia de antibióterapias, como se pode demonstrar que as infeções recorrentes se associam a microrganismos multirresistentes. Daí a importância de avaliar criteriosamente a necessidade de tratamento das BA por períodos tão prolongados, principalmente em centros onde as resistências atingem os valores que apresentamos. Perante estes valores, pensamos ser de suma importância reavaliar a estratégia de tratamento das BA atualmente em curso.

Apesar de compreender um período de 6 anos, este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a colheita deficiente de dados anteriores a 04-01-2013, que motivaram a exclusão de 17 doentes; não ter sido possível diferenciar quantos dos casos de ITU correspondiam a BA/ cistite/ pielonefrite; e ainda não terem sido avaliados outros

fatores confundentes para infecções por microrganismos multirresistentes, como realização de antibioterapia e internamentos hospitalares prévios.

Concluindo, com este trabalho foi evidenciado o perfil de resistência antibiótica dos agentes causadores de ITU nos doentes transplantados no CHULN no período de 2013 - 2018 e a importância crescente de microrganismos multirresistentes no contexto destas infecções, pelo que é de suma relevância a constante monitorização dessas resistências e adequação da terapêutica em cada centro, assim como a necessidade de modificar as estratégias que aumentam o risco de infecções por organismos multirresistentes, como são o tratamento das bacteriúrias assintomáticas após o transplante, de benefício questionável.

Referências Bibliográficas

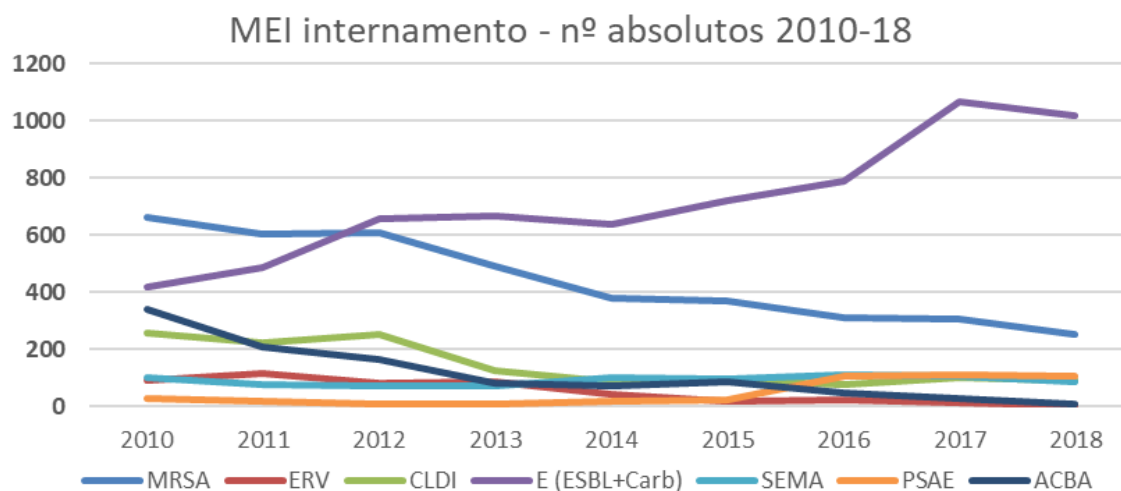
1. Origuen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, *et al.* Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation* 2016;16:2943-53.
2. Direção Geral de Saúde. Tratamento Conservador Médico da Insuficiência Renal Crónica Estádio 5; 2011; Norma nº 017/2011:1-35. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0172011-de-28092011-atualizada-a-14062012-jpg.aspx>
3. Nolasco F, Loureiro A, Ferreira A, *et al.* Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação. *Nefrologia* 2017. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf> em 02/03/2019.
4. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, *et al.* Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney International* 2010;78:774-81.
5. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, *et al.* Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:643–54.
6. Bispo A, Fernandes M, Toscano C, *et al.* Infecções do trato urinário numa *coorte* de transplantados renais. *Acta Médica Portuguesa* 2014;27:364-71.
7. Coussement J, Maggiore U, Médrano-López F. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33:1661–8.
8. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *European Journal of Clinical Investigation* 2008;38:58–65.
9. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, *et al.* Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017;32:1758-66.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European

- Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52:103–20.
11. Becerra BJ, Becerra MB, Safdar N. A nationwide assessment of the burden of urinary tract infection among renal transplant recipients. *Journal of Transplantation* 2015;2015:1-8.
 12. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgraduate Medicine* 2016;129:242-58.
 13. Direção Geral de Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). 2011; Norma nº 015/2011:1-10. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152011-de-30082011-jpg.aspx>
 14. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TE, *et al.* Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2015;10-31.
 15. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013;13:327-36.
 16. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England Journal of Medicine* 2007;357:2601-14.
 17. Giessing M. Urinary tract infection in renal transplantation. *Arab Journal of Urology* 2012;10:162-8.
 18. Kasiske BL, Zeier MG, Craig JC, *et al.* KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009;9:1-157.
 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. 2017. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EAAD%20EARS-Net%20summary.pdf>.
 20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. 2018. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>.

21. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, *et al.* Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;44:353-62.
22. Lima BA, Alves H. Atividade do transplante renal de 2003 a 2016: Portugal na União Europeia a 28. *Boletim Epidemiológico do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge* 2017;19:16-19.
23. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. International figures on organ donation and transplantation activity. Year 2017. 2018;23:1-86. Disponível em: <https://www.organdonation.dk/siteassets/tal/nogletal-europa/nogletal-2018newsletter/newsletter-transplan-2017-volume-23-2018.pdf>.
24. Global Observatory on Donation and Transplantation. WHO-ONT global database. Disponível em: www.transplant-observatory.org/. Acedido em: 10/03/2019.
25. Harris PN, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;40:297–305.
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18:268–81.
27. Haukey PM, Warren RE, Livermore, DM, *et al.* Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73:2–78.
28. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, *et al.* Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2019;1-28.

Anexo 1

Boletim de Vigilância Epidemiológica do GCL-PPCIRA do CHULN, 2010-2018



Siglas: MRSA- *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VER- *Enterococcus* resistente à vancomicina; CLDI- *Clostridium difficile*; E (BLEA+Carb)- Enterobacteriaceae produtoras de betalactamases de espectro alargado e carbapenemases; SEMA- *Serratia marcescens*; PSAE-*Pseudomonas aeruginosa*; ACBA- *Acinetobacter baumannii*.